FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N° 756

630

756

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BENZIMBRA Annie Marcelle Eugénie

Née le 15 Août 1929 à St MAUR-des-FOSSES (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

Essais Cliniques sur un nouvel Antidote des BARBITURIQUES

Le METHYL ETHYGLUTARIMIDE (MEGIMIDE)

--oOo--

Président : M. Pierre MOULONGUET, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

par

BENZIMBRA Annie Marcelle Eugénie

Née le 15 Août 1929 à St MAUR-des-FOSSES (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

Essais Cliniques sur un nouvel Antidote des BARBITURIQUES

Le METHYL ETHYGLUTARIMIDE (MEGIMIDE)

--oOo--

Président : M. Pierre MOULONGUET, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552424_0046

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAURY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

1.- PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		CORDIER (G.)
Anatomie patholog ique		DELARUE (A.)
Bactériologie		N..
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale		N..
Carcinologie		OBERLING (C.)
Chimie médicale		JAYLE (M.F.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	BROCQ (P.)
	Broussais	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	Salpêtrière	N..
	Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et Horthopédique		MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie		MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie		PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de puériculture		LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang		CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants		DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		DELAY (J.)
Clinique Gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques médicales	Hôtel Dieu	N..
	Bichat	N..
	Cochin	MOREAU (R.)
	Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR	VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition		BOULIN (R.)

.../...

		MM.
Cliniques obstétricales ...	Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	Baudelocque	N...
	Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique		VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires		RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F.)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique		FEY (B.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Génétique médicale		LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		N..
Histologie		N..
Hygiène et clinique de la première enfance		CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale		MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)		DOGNON (A.)
Physiologie		BINET (L.)
Physique médicale		STROHL (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale		MOULONGUET (P.)
Thérapeutique		TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES de CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.), pr.s. ch. DEBEYRE (J.) OLIVIER ( ) N..
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.) N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr. s. ch. N.. N..

../..

	MM.
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
HISTOLOGIE	BULLIARD (H.), pr. s. ch. N.. N..
Hydrologie	N..
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. DEPARIS (M.), pr. s. ch.
Maladies infectieuses	N..
Médecine légale et du travail	DEROBERT (L.), pr. s. ch. GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) N..
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N..
Obstétrique	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) N.. N..
Ophtalmologie	DESVIGNES (P.) N..
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.) MADJRO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.) N..
Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) VERNE (J.M.) N.. N.. N.. N.. N.. N.. N.. N..
Pathologie expérimentale	N.. N..

.../...

	MM.
Pathologie médicale	BERNARD (J.)
	BOUDIN (G.)
	CASTAIGNE (P.)
	CONTE (M.)
	DOMART (A.)
	LAMOTTE (M.)
	LAROCHE (Cl.)
	MILLIEZ (P.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (St.)
	TURIAF (J.)
	N..
	N..
	N..
	N..
	N..
	N..
	N..
Pédiatrie	JOSEPH (R.)
	N..
	N..
Pharmacologie	CHEYMOL (J.) pr. s. ch.
	LEVY (Mlle J.) pr. s.ch.
Physiologie	BARJETON (D.) pr. s.ch.
	PARROT (J.) pr. s.ch.
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	DJOURNO (A.) pr. s.ch.
	GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	N..
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
RHUMATOLOGIE	N..
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
	CERNEA (P.)
Thérapeutique	N..
Urologie	KUSS (R.)

111 - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)
	HUGUIER (J.)
	LEGER (L.)
	PADOVANI (P.)
	PATEL (J.)
	ROUX (M.)
	RUDLER (J.C.)
	SICARD (A.)

---/---

	MM.
Clinique médicale	BROUET (G.) N.. DECOURT (J.) DREYFUS (Gilbert) FAUVERT (R.) HAGUENAU (M.), pr. s.ch. HAMBURGER (J.) KOURILSKY (R.) MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALLE (G.) MAYER (M.) VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.) RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.) Melle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Melle GOICHON
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (C.), QUIEVREUX (E.)

-:-:-:-:-:-

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur MOULONGUET

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté

Chirurgien de l'Hôpital de la Salpétrière

Membre de l'Académie de Chirurgie

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse,

en hommage de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur Guy VOURC'H

Asistant d'anesthésiologie des Hôpitaux de PARIS

Médecin anesthésiste du centre médico- chirurgical de

l'Hôpital FOCH

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de guerre

Médaille de la Résistance

qui nous a enseignée, guidée et inspirée pour le présent travail.

qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très vive

gratitude.

A Monsieur le Docteur CHIGOT

Chirurgien de l'Hôpital TROUSSEAU

Membre de l'Académie de Chirurgie

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous accueillir dans son service et faciliter ainsi notre tâche.

A Monsieur le Docteur JOLIS

Attaché d'anesthésiologie de l' Hôpital TROUSSEAU

dont l'aide nous a été précieuse pour le complément et l'illustration de ce travail.

A Madame le Docteur ARSEN

Chef du Service d'Electro-Encephalographie du Centre Médico-Chirurgical de FOCH

Qu'elle trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur BENARD

Monsieur le Professeur FUNCK BRENTANO

Monsieur le Professeur ALBOT FERNET

Monsieur le Docteur METIVET

Monsieur le Professeur LEMAIRE

Monsieur le Professeur CATHALA

Monsieur le Professeur MOLLARET

Monsieur le Professeur DAGOS

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Monsieur le Professeur LEVY-SOLAL

Monsieur le Professeur MOULONGUET

Monsieur le Docteur WELTI

A mes Maîtres en anesthésiologie

Monsieur le Docteur WOURC'H

Monsieur le Docteur FAURE

Monsieur le Docteur MARTIN

Monsieur le Docteur JOLIS

qu'ils veuillent bien agréer l'expression de nos sentiments reconnaissants.

A mes parents

mon mari

ma famille, mes amis

INTRODUCTION

On sait que l'action des barbituriques s'exerce principalement sur le système Nerveux Central et qu'il entraîne selon le barbiturique en cause, la dose et la sensibilité propre du malade, une dépression pouvant aller du simple sommeil au sommeil anesthésique et même au coma barbiturique. On sait également que cette action s'exerce à tous les niveaux segmentaires de l'axe cérébrospinal mais que le cortex et la zone reticulaire activatrice sont les plus sensibles alors que les centres vitaux bulbaires de la respiration et de la circulation en particulier, le sont beaucoup moins, ce qui rend possible l'utilisation thérapeutique et anesthésique de ces produits.

Au niveau de la cellule nerveuse, ils agissent en élevant le seuil d'excitation des neurones par stabilisation :

- de la membrane cellulaire
- de la prolongation du temps de latence.

On a cherché à connaître le mécanisme intime de l'action des barbituriques sur le S.N.C. ce qui serait extrêmement intéressant en clinique, permettant ainsi d'instituer une thérapeutique rationnelle et efficace dans les surdosages barbituriques, qu'ils soient accidentels ou provoqués (suicide).

Cette étude se heurte à de nombreuses difficultés : en effet, la respiration du tissu nerveux in vitro apporte des renseignements relatifs au métabolisme de repos et non au métabolisme de la cellule en activité, et d'autre part, in situ, les observations portent sur le résultat définitif de la respiration plutôt que sur les mécanismes intermédiaires.

.../...

Néanmoins, de très nombreuses recherches ont été faites et aboutissent à des conclusions que nous résumons : le S.N.C.[1] est très riche en lipides et ne renferme pratiquement aucune réserve glucidique; aussi est-il très sensible à l'hypoglycémie et cela d'autant plus que les hydrates de carbone constituent sa seule source d'énergie (le quotient respiratoire est égal à 1). L'oxydation du glucose joue donc un rôle capital dans l'activité fonctionnelle du cerveau et dans la synthèse de l'acétylcholine intervenant dans les liaisons synoptiques du S.N.C.

Or, l'activité respiratoire du S.N.C. diminue pendant la narcose, celle-ci inhibant les processus enzymatiques et respiratoires de la cellule nerveuse.

Plus exactement, comme cela a été prouvé par JONHSON et QUASTEL en 1953, elle supprime la synthèse oxydative de l'adenosine triphosphorique selon le schéma ci-après :

$$\begin{array}{l} \text{Glucose} \\ \text{Lactate} \\ \text{Pyruvate} \end{array} \xrightarrow[\substack{\text{A.T.P.} \\ \text{(formation inhibée} \\ \text{par les narcotiques)}}]{} \begin{array}{c} \text{Ac.Choline}^{(1)} \\ \text{combiné} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{Ac.Choline} \\ \text{libre} \end{array}$$

L'oxydation du glucose et des acides lactiques et pyruviques étant inhibée par les narcotiques, l'énergie utilisable par les cellules pour exercer leur activité fonctionnelle normale est largement diminuée et entraîne l'état de narcose.

D'autre part, l'oxydation des acides aminés glucogénotiques et de l'acide glutamique est également diminuée, ce qui exclut toutes formes d'énergie additionnelle susceptible de provenir du métabolisme d'éléments hydrocarbonés.

L'énergie est réduite à celle fournie par l'oxydation de

.../..

l'acide succinique qui est le minimum compatible avec la vie des cellules et la réversibilité des processus.

METHODE DE TRAITEMENT DANS LES INTOXICATIONS BARBITURIQUES

Il y a actuellement deux écoles quant au mode de traitement de l'intoxication aigüe par les barbituriques.

Toutes deux admettent, comme il est naturel, que la base d'une bonne méthode est une surveillance médicale intelligente et complète.

Mais elles sont en désaccord en ce qui concerne l'usage concomitant des analeptiques centraux parmi lesquels la picrotoxine, le leptazol, l'amphétamine, sont les plus couramment employés, la strychnine étant devenue moins en faveur.

Rappelons brièvement les propriétés de ces analeptiques :(2)

a) Strychnine.- La strychnine agit avant tout sur la moëlle : l'excitabilité des neurones intercalaires sensitifs est augmentée; l'influx nerveux est transmis plus rapidement et se transmet aux étages voisins; il y a disparition de l'inhibition réciproque: d'où réponse incoordonnée et diffusion des reflexes. Elle agit également sur les centres bulbaires : la respiration est plus ample et plus rapide.

Le coeur est ralenti en même temps qu'on note une VC centrale et une VD périphérique. On obtient avec n'importe quel stimulus léger, par exemple auditif, une réponse diffuse de convulsions spinales.

.../...

En définitive, elle est beaucoup moins en favour actuellement et on lui préfère l'amphétamine ou la picrotoxine.

b) Picrotoxine.- La picrotoxine est un stimulant puissant du système nerveux central. Elle agit à un niveau plus élevé du tronc cérébral que la strychnine, excitant d'abord le cerveau mais, à dose importante, la moëlle est également excitée.

Elle agit sur l'hypothalamus :

les centres du vomissement } sont excités
" " de la salivation }
le centre vaso moteur est excité : la T.A. est élevée.

En même temps l'excitation vagale peut ralentir le coeur.

La stimulation initiale de la respiration est évidente.

A fortes doses, elle provoque des convulsions avec mouvements :

{ Asymétriques
cloniques
sans inhibition réciproque.

L'excitation et la stimulation du S.N.C. par ce produit, peuvent être éventuellement suivies de dépression et de mort par collapsus circulatoire et respiratoire.

On a fait récemment une découverte qui peut être rattachée au mécanisme d'action de la picrotoxine in vitro : la respiration du cerveau et l'oxydation des glutamate, succinate et pyruvate sont fortement inhibées par cette drogue, la concentration employée étant dans la limite de celle causant des convulsions en thérapeutique. (expérience sur le cerveau du chat).

Céci nous intéresse particulièrement, car ces observations tendraient à prouver que de telles drogues augmentent encore l'intoxication au lieu de la supprimer (en Clinique, on compte d'ailleurs à côté des réussites thérapeutiques de nombreux et dramatiques échecs).

.../...

c) Penthylène tétrazol .- Le penthylène tétrazol, bien que son action soit plus transitoire que la picrotoxine, est plus actif et on l'emploie quand la picrotoxine n'a pu sortir le patient de son coma ou encore dans les dépressions post-anesthésiques au Pentothal. Il serait moins toxique que la picrotoxine.

d) Amphetamine (3).- L'amphetamine stimule assez électivement le cortex ainsi que les centres bulbaires de la respiration : les mouvements respiratoires sont augmentés en rythme et en amplitude, les bronches sont dilatées, la durée de résistance de l'organisme à l'anoxie est augmentée.

Elle élève la température et le métabolisme de base.

Elle augmente la réflectibilité médullaire, elle est sympathicomimétique d'où hypertension suivie d'une bradycardie réflexe supprimée par l'atropine. Cette hypertension s'accompagne de vaso dilatation rénale qui augmente la diurese.

e) Enfin, la coramine par la stimulation respiratoire qu'elle entraîne est un adjuvant du traitement, mais n'a que peu de valeur comme stimulant cardio-vasculaire et ne devrait pas être employée dans les dépressions respiratoires et circulatoire associées.

Chacun de ces analeptiques a ses défenseurs qui en prouvent l'efficacité par les résultats cliniques: ils sont d'accord d'ailleurs pour estimer que ces drogues ont plus de valeur en association que prises isolément.

L'école analeptique est représentée principalement par Koppanyi et Fazekas qui proposent de différencier les malades en deux catégories après une simple injection d'orientation de 5 mmg. de penthylène tétrazol.

.../..

- s'il y a réponse du malade, il s'agit d'une intoxication légère qui sera traitée d'une façon symptomatique.

- s'il n'y a pas de réponse, on fera appel aux analeptiques centraux.

A l'opposé, NILSSON [4] est le chef de l'Ecole conservatrice, qui considère l'intoxication barbiturique aigüe comme "une anesthésie faite pour durer des jours au lieu de durer quelques heures au plus comme dans une anesthésie chirurgicale ordinaire".

Il traite donc les malades "selon les principes anesthésiologiques" se fiant uniquement à un régime médical soigneusement établi.

Aucun élève de NILSSON n'utilise les analeptiques centraux et tous mettent l'accent sur les dangers pouvant résulter de leur usage. Les excellents résultats qu'ils ont obtenus appuient fermement leur traitement d'attente,

NILSSON	176 cas	1,7 % de décès
LOCKET et ANGUS		3,4 % -d°-
CLEMMENSEN		2 à 3 % -d°-

alors que j'usqu'à ces dernières années le taux de mortalité était de 10 % et même de 20 % dans les cas gráves (définis par NILSSON comme un "sujet étant en coma depuis 24 heures ou présentant des complications"), taux, il est vrai réduit par l'emploi judicieux des analeptiques centraux les plus récents (KOPPANYI et FAZEKAS) mais néanmoins nettement plus élevé que celui de NILSSON.

On peut cependant faire <u>deux objections</u> à la méthode conservatrice de NILSSON :

- d'une part on ne peut jamais savoir avec certitude, avec un patient plongé dans un profond coma barbiturique à quel moment il reprendra conscience et si des complications susceptibles de modifier sérieusement son état ne se développeront pas.

.../...

En outre et naturellement, plus le coma se prolonge, plus les risques sont grands en dépit de la plus scrupuleuse surveillance.

- d'autre part, l'organisation du traitement d'un cas de coma barbiturique prolongé pose un sérieux problème dans un hôpital surchargé.

D'où l'intérêt de trouver de nouveaux antidotes des barbituriques qui n'auraient pas la même toxicité et n'agiraient pas de la même façon que les analeptiques employés jusqu'alors.

C'est à quoi se sont attachés les auteurs Anglo-Saxons SHULMAN, SHAW, CASS et WHYTE en utilisant de nouvelles substances le β méthyl β éthylglutarimide (Mégimide) et le 2 : 4 diamino - 5 phénilthiazole (Daptazole) qui devraient encore réduire le taux de mortalité lorsqu'ellos sont utilisées en conjonction avec un bon traitement médical.

Historique des travaux anglais

La Mégimide serait différente des analeptiques couramment utilisés en exerçant, au moins aux doses thérapeutiques, un antagonisme direct vis à vis des barbituriques, amenant rapidement le patient d'un coma profond à "l'état de sécurité" et réduisant ainsi la surveillance attentive prolongée et le risque éventuel de complications.

La structure chimique de la Mégimide montre une analogie certaine avec la structure du noyau barbiturique.

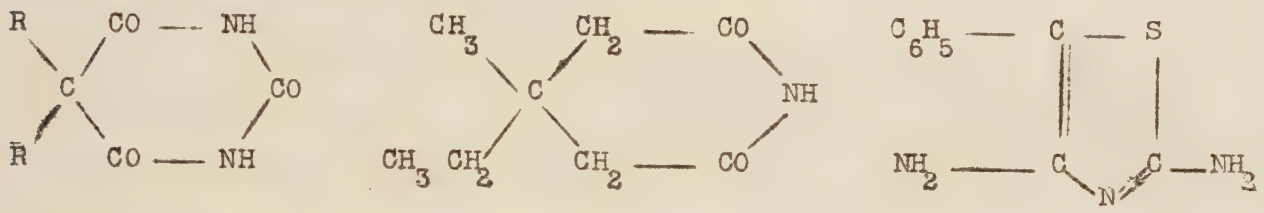
Le Daptazol serait également un antidote de la morphine, alors que la Mégimide ne semble pas posséder la même propriété.

Il faut noter d'ailleurs que, dans cette méthode de traitement, ces auteurs ne cherchent pas à réveiller complètement le malade, mais à l'amener à "l'état de sécurité", démontré par le retour du tonus et des réflexes (y compris laryngé et pharyngé).

.../...

Parvenu à ce stade, le malade ne risque plus en principe d'accident, d'obstruction respiratoire (par chute de la langue ou régurgitation dans la trachée par exemple) et peut se passer d'une surveillance médicale rigoureuse : le retour spontané à la pleine conscience se produit habituellement dans les 8 heures.

Ci-dessous les formules développées des barbituriques, de la Mégimide et du Daptazol.



Barbiturique Mégimide Daptazol

Le Daptazol est un bon synergique de la Mégimide : il diminuerait les signes de toxicité observés quand on donne la Mégimide seule à haute dose, et rapidement.

C'est un excellent <u>stimulant respiratoire</u>; il combat la dépression respiratoire entraînée par les barbituriques.

A doses thérapeutiques, il entraîne une légère élévation de la pression sanguine et de la température, ce qui suggère une action directe sur les ganglions autonomes.

A fortes doses, les deux produits, mais surtout la Mégimide, provoquent des convulsions qui sont prévenues ou supprimées par des doses convenables de barbituriques.

Il semblerait donc s'agir d'un <u>antagonisme réciproque</u>

La Mégimide possède un index thérapeutique élevé et aucun signe d'intoxication n'a été observé avec la méthode de traitement suggérée.

.../...

Dans une communication personnelle, le Professeur SHAW nous a dit avoir injecté à un volontaire, n'ayant pas reçu de barbiturique, jusqu'à 400 mmg. de Mégimide sans avoir observé de signes d'intoxication.

Ajoutons que la plus grande partie de la Mégimide est excrétée par la voie urinaire sans modification.

C'est ainsi que SHAW et ses collaborateurs ont traité à la Mégimide 41 cas de comas barbituriques dont 9 graves, avec un seul décès, peut-être non imputable au produit.

Grâce au traitement par la Mégimide, la période de coma était singulièrement écourtée, le pouls, la respiration et la pression sanguine ramenés à la normale même dans les cas de profondes dépressions respiratoires et circulatoires.

Signalons que ce réveil clinique s'accompagne de modifications à l'électro-ancéphalogramme, ce qui est en opposition avec les observations de MOUSSEL et ESSEX (1941) qui montrent que la nikéthamide, le leptazol, le picrotoxine et la lobéline sont incapables de provoquer des modifications visibles à l'E.E.G. sur des chiens profondément anesthésiés à l'amytal.

Pour les auteurs Anglo-Saxons cités plus haut, la Mégimide est la meilleure substance actuellement utilisable pour le traitement du coma barbiturique et associée au Daptazol, elle devrait amener la guérison rapide sans risque de convulsions et de dépression secondaire que l'on voit souvent dans le traitement par les analeptiques centraux.

Le même produit a été également utilisé par HARRIS (anesthésiste ou Guys Hospital LONDRES)[5] dans trois types de cas :

.../...

1) 57 malades de psychiatrie endormis en vue d'électrochoc

par 50 ctg. de pentothal (prémédication : atropine)
30 mmg. de d-tubo curarine
choc puis prostigmine et 50 mmg. de Mégimide.

Dans tous les cas, l'anesthésie cesse rapidement sans fasciculations ni convulsions. Les malades mordaient leur canule en 60 à 90 secondes, parlaient en 3 ou4 minutes. L'état du patient était alors le même que celui d'un sujet ayant reçu un choc non protégé; l'action du Pentothal avait été complètement neutralisée.

2) 6 malades endormis par 50 ctg. de Pentothal
(prémédication : 1/2 mmg.atropine)
pour des manipulations douloureuses (orthopédie), puis
50 mmg. de Mégimide à la fin de l'intervention

mordent instantanément leur canule.

4 parlaient sur la table
les 2 autres dans l'ascenseur.

Il faut noter que le sujet retombait après dans le sommeil, mais il s'agissait alors d'un sommeil naturel, car le réveil était obtenu instantanément par un stimulus tel qu'un pincement avec sursaut habituellement observé sur un sujet brusquement réveillé.

3) 10 malades (prémédication : atropine Pantopon)
Narcose : 50 ctg de Pentothal Cyclo et D-tubo éventuellement

Deux ont subi une cystoscopie d'une durée de 10 à 15 minutes et après 50 mmg. de Mégimide se sont réveillés instantanément.
Six autres ont subi des opérations plus longues de 20 à 40 minutes, et après 50 mmg. de Mégimide se sont réveillés en 3 à 7 minutes : le délai de récupération comparé à celui du deuxième groupe peut être attribué à l'anesthésie au cyclo.

Sur un malade il n'a été observé aucun résultat, mais il s'agissait d'un malade choqué.

.../...

L'auteur conclut qu'il n'a observé aucun effet toxique du produit (convulsions, fasciculations) et que la Mégimide est un antagoniste des barbituriques de valeur clinique réelle que l'on devrait employer dans les intoxications aigues et qui serait également intéressant dans les anesthésies chirurgicales bien que le patient se trouve le plus souvent sous l'influence d'autres dépresseurs centraux.

Travaux français

Expérience de MERCIER .- En France, MERCIER a présenté un rapport sur la Mégimide à la Commission des Essais des Médicaments au Mois d'Octobre 1955.

Il étudie en premier lieu l'antagonisme de la Mégimide à l'égard du Nembutal et du Pentothal chez le rat.

Il conclut à une différence très nette entre les durées moyennes de sommeil provoqué d'une part par le Nembutal seul, à la dose de 30 mmg. d'autre part par le Nembutal à la même dose associé à la Mégimide à la dose de 20 mmg. administrée avant ou après le Nembutal.

Il constate, néanmoins, que les effets éveilleurs sont inconstants (50 % des animaux éveillés complètement) et que le produit n'est pas en rapport avec la sensibilité de l'animal au barbiturique (chez les deux animaux les plus sensibles de la série, l'un s'est éveillé rapidement, mais l'état de l'autre ne s'est pas modifié).

Enfin, il signale des cas de convulsions mortelles chez les animaux ayant reçu la Mégimide avant le Nembutal (la dose de Mégimide étant la même c'est-à-dire 20 mmg.).

Il constate le même antagonisme à l'égard du Pentothal.

Sur le butobarbital qui exerce une action plus longue que celle des deux précédents barbituriques et qui est employé à fortes doses dans les expériences, l'antagonisme n'est pas aussi évident.

.../..

MERCIER a ensuite étudié la diminution éventuelle de la toxicité d'un barbiturique par la Mégimide et a conclu qu'il n'existait pas d'effets antitoxiques et qu'au contraire, dans certains cas, il semble s'exercer une synergie toxique.

Il a en dernier lieu étudié l'effet de la Mégimide sur les dépressions respiratoires et circulatoires consécutives à l'administration du Nembutal et du Dial; elle semble agir mieux comme curatif que préventif, effet analogue à celui observé sur la durée de la narcose barbiturique. Elle supprime la dépression respiratoire engendrée par les barbituriques, mais n'a que peu d'effet sur la dépression cardio-vasculaire (Elle est elle-même légèrement hypotenseur).

Nous en venons maintenant à nos propres expériences :

Dans le service d'anesthésie du Centre Médico-Chirurgical de FOCH, nous avons expérimenté la Mégimide sur trois groupes de malades:

- Un premier groupe devant subir de courtes interventions (5 à 20 minutes) où nous avons comparé les cas ayant eu du Pentothal seul à ceux ayant eu du Pentothal + Mégimide.

Nous avons subdivisé ce groupe selon la prémédication reçue (atropine, ou atropine + morphine).

- Un second groupe de malades devant subir de longues interventions et où nous avons fait la même comparaison.
- Un troisième groupe où nous avons employé des barbituriques autres que le Pentothal : { Nembutal / Kémithal

et où nous avons également étudié l'effet de la Mégimide.

Enfin, nous avons pratiqué des enregistrements spirographiques et électroencéphalographiques pour étudier les effets de ce produit sur ces différents systèmes.

.../...

Nous avons suivi nos malades pendant l'intervention :

par la prise .... { du pouls / de la Tension Artérielle

l'état de la respiration

l'état des reflexes ..... { cornéen / palpébral / photomoteur / rotulien / au pincement

Enfin, nous avons apprécié le degré du réveil par quelques ordres-types, tels que : "Ouvrez les yeux, la bouche, toussez, etc... " et quelques questions : "Nom, jour, adresse" par exemple.

Nous indiquons ci-après les résultats obtenus :

1°) Malades ayant subi des interventions courtes telles que : curetages, incisions d'abcès, ablations de broche et ayant uniquement eu de l'Atropine en prémédication.

	Dose de Pentothal	Durée moyenne d'intervention	Durée moyenne d'anesthésie(I)	Différence entre fin anesthésie et la fin d'intervention
Série sans Mégimide 8 cas	1,20 ctg/kg (Max.: 125 ctg. (Min.: 60 ")	16 minutes (40 - 3)	35 minutes (80 - 10)	10'85
Série avec Mégimide 9 cas	1,12 ctg/kg (Max.: 125 ctg. (Min.: 35 ")	16 minutes 55 - 2)	30 minutes (80 - 12)	7 '

CONCLUSION

Pour des doses sensiblement égales de Pentothal et des durées moyennes d'intervention à peu près équivalentes, nous observons une diminution de la durée d'anesthésie de 35 %

(1) Nous entendons par fin d'anesthésie le moment où un malade a repris tous ses reflexes et peut répondre aux questions et aux ordres cités plus haut.

.../...

2°) Malades ayant également subi des interventions courtes, telles que : curetages, ablation de broche, incision d'abcès, et ayant eu comme prémédication 1/2 mmg. Atropine + 1 ctg. de Morphine.

	Dose de Pentothal	Durée moyenne d'intervention	Durée moyenne d'anesthésie	Différence entre fin anesthésie et la fin d'intervention.
Série sans Mégimide 14 cas	1,20 ctg/Kg. (Max.: 100 ctg. (Min.: 50 ")	10'5 (20 - 5)	32'1 (65 - 15)	16 '
Série avec Mégimide 19 cas	1,17 ctg./Kg (Max.: 100 ctg. (Min.: 50 ")	13'2 (20 - 5)	26' (40 - 12)	7'2

CONCLUSION

La durée moyenne d'anesthésie est ici également diminuée de 55 %; on remarque que les durées moyennes d'anesthésie sont plus longues chez les malades ayant reçu de la Morphine que chez ceux qui n'ont reçu que de l'Atropine.

.../...

3°) Malades ayant subi des interventions plus longues telles que : Appendicectomie, Varices, Hystérectomie, Périnéorraphie, etc..., ayant eu comme prémédication 1 ctg. de Morphine + 1/2 mmg. Atropine et comme agent anesthésique, du Pentothal accompagné de curare et de protoxyde d'Azote, sans emploi d'autres narcotiques comme l'éther ou le cyclopropane qui auraient été susceptibles de fausser les résultats.

	Dose de Pentothal	Durée moyenne d'intervention	Durée moyenne d'anesthésie	Différence entre fin anesthésie et la fin d'intervention.
Série sans Mégimide 7 cas	1,4 ctg./Kg Max.: 140 ctg Min.: 60 "	42 ' (1h.35 - 25 ')	60 ' (2 h. - 35')	6 ' 3
Série avec Mégimide 16 cas	1;3 ctg./Kg (125 - 60)	42 ' 5 (1h.40 - 30')	58 ' (1h.55 - 35')	8 ' 4

CONCLUSION

Dans cette série d'observations, l'effet de la Mégimide sur la diminution de la durée d'anesthésie n'est pas très marqué (9,5 %).

Il convient cependant de faire la remarque suivante : nous n'avons donné à nos malades que des doses nécessaires au sommeil anesthésique et nous n'avons évidemment pas cherché à les surdoser ni à créer des intoxications aigües. Nos malades servant de contrôle (cas témoins) se réveillaient peu de temps après l'intervention : il semblait donc impossible, même si la Mégimide neutralise parfaitement le Pentothal, d'avoir de grandes différences de sommeil anesthésique et cela d'autant plus que nous n'avons injecté la

Mégimide que 5 minutes après la fin de l'intervention, temps qui nous était nécessaire pour apprécier l'état de profondeur de l'anesthésie (recherche des reflexes, prise du pouls, de la tension artérielle, etc...).

Il est donc nécessaire à côté de l'étude comparative de la durée de sommeil anesthésique du Pentothal seul et du Pentothal + Mégimide d'étudier quelle a été l'action de ce produit sur nos malades.

Sur les 44 malades qui ont reçu de la Mégimide à la fin de l'intervention, 26, soit 59 %, se sont réveillés presque instantanément (de 30 secondes à 3 minutes après l'injection).

Nos malades n'avaient pas de réflexe, ni rotulien, ni de déglutition, pas de réponse au pincement et souvent pas de réflexe palpébral, cornéen, avant l'injection de Mégimide.

Après l'injection, on notait généralement une augmentation du rythme et de l'amplitude respiratoire. Ils mordaient leur canule, ouvraient les yeux et répondaient aux questions et ordres-types.

La dose moyenne de Mégimide employée était de 95 mmg. {maximum 135mmg / minimum 50 "

Nos premières doses étaient de 50 mmg., mais à la suite d'un entretien avec le Professeur SHAW nous les avons augmentées, sans dépasser cependant 200 mmg., considérant que si 200 mmg. n'agissaient pas, on était en présence d'un cas insensible au produit.

3 autres malades, soit 6,60 %, ont récupéré leurs réflexes à la suite de l'injection, répondaient à des ordres tels "Ouvrez la bouche, donnez la main..." mais étaient incapables de parler. (dose 116 mmg.)

7 autres malades, soit 15,5 %, ont récupéré leurs réflexes mais ne répondaient ni aux ordres ni aux questions (dose 97 mmg. en moyenne).

.../...

Enfin, chez 8 malades nous n'avons eu aucune réponse; seulement, parfois, un léger trismus suivi de relâchement et une légère excitation de la respiration également. (dose 125 mmg. en moyenne (maximum 200 mmg. minimum 50 ")

Nous avons pensé pouvoir attribuer ces échecs à une dose insuffisante de Mégimide: nous avons préféré toutefois être prudent dans les doses utilisées afin de ne pas risquer un surdosage (qui peut se traduire par des vomissements, sans rédupération des réflexes laryngés et pharyngés).

Sur le pouls et la tension artérielle nous avons observé :

Dans 60 % des cas, une chute de tension de 1 cm de Hg, d'ailleurs passagère, s'accompagnant généralement d'une diminution de fréquence du pouls.

Dans 30 % des cas, une légère hausse de tension artérielle (1/2 à 1 cm de Hg), s'accompagnant d'une légère accélération du pouls, par exemple de 100 à 110 pulsations-minute.

En conclusion, sur nos 44 cas, et si nous cherchons seulement, ainsi que le proposent les auteurs Anglo-Saxons, non pas à réveiller complètement le malade, mais à l'amener à "l'état de sécurité", nous avons eu une réponse nette dans 36 cas (sur 44) soit 81 %.

Notre troisième groupe comprenait des malades endormis à l'aide de barbituriques autres que le Pentothal.

Nous avons eu 5 malades endormis au Nembutal à dose moyenne de 3 mmg./Kg chez qui l'injection de Mégimide a été suivie d'un réveil quasi-instantané: ces malades se sont rendormis une fois dans leur lit, mais d'un sommeil léger cédant au moindre stimulus.

Nous n'avons eu qu'un malade endormi au Kémithal et un autre à l'Evipan.

Chez ces malades l'injection de Mégimide n'a pas amené de réveil mais seulement la récupération des réflexes.

.../...

Etude Spirographique (1)

L'étude spirographique a été réalisée à l'hôpital Trousseau, dans le service du Professeur Paul Louis Chigot.

Nous avons cherché dans quelle mesure l'injection de Mégimide modifiait l'action respiratoire d'une injection préalable de Pentothal :

Appareillage

L'appareil dont nous nous sommes servis est le Spirographe de Benedict (Ets Boulitte).

Le montage a été fait en va et vient: Le spirographe prenant la place du ballon respiratoire. Le circuit était clos. Une cuve à chaux sodée était située près du malade, absorbant le Co.

La lecture des tracés se fait de gauche à droite. L'inspiration se lit de bas en haut. L'expiration de haut en bas.

CAS ETUDIES

Nous avons réalisé 2 séries d'enregistrements :

- l'une de dix cas témoins
- l'autre, de dix cas d'études

Il s'agissait de sujets des deux sexes

âges : 6 à 15 ans
pesant de : 16 à 64 kgs.

devant subir une intervention chirurgicale bénigne (appendicectomie)

Ils étaient tous prémédiqués par du Gardénal, la veille au soir et Atropine environ 3/4 d'heure avant l'intervention. Ils ont tous été endormis de la façon suivante :

.../...

(1) L'étude spirographique a été réalisée grâce à un appareillage dû à la grande courtoisie de l'Institut National d'Hygiène (Professeur BUGNARD).

Pentothal starter, parfois associés à une injection unique de Flaxedyl.

Certains d'entre eux ont eu une intubation oro-tracheale.

L'ent retien de l'anesthésie s'est fait au Protoxyde d'azote + O^2 avec réinjection de pentothal à la demande.

C'est la dernière de ces réinjections qui a été étudiée spirographiquement. Elle a toujours été faite chez un malade près du réveil et suffisamment loin de l'injection initiale de Flaxedyl.

.../...

DOSE DE PENTOTHAL et de MEGIMIDE

Nous avons divisé nos 10 cas d'étude en deux groupes.

- le premier groupe est composé de cinq sujets ayant reçu au cours de l'anesthésie une dose totale de Pentothal de 2 à 2,7 cg/kg en 2 à 4 injections, la dernière dose de Pentothal injectée étant de 0,30 à 0,33 cg/kg.

Ces sujets ont reçu une dose ultérieure de Mégimide de 1,3 à 1,7 mg/kg faite respectivement : 30", 1', 2' et 6' après la dernière injection de Pentothal.

- le second groupe est constitué de 5 sujets ayant reçu une dose totale de Pentothal de 1,4 à 2 cg/kg. L'injection de Mégimide a été faite 14 à 35' après la dernière injection de Pentothal.

RESULTATS

L'étude systématique de spirogrammes et la comparaison entre sujets et témoins fait apparaître les faits suivants :

1°) L'injection de Mégimide faite après l'injection de Pentothal, au moment où la r espiration est nettement déprimée, provoque un retour de la ventilation pulmonaire vers le chiffre antérieur à l'injection de Pentothal nettement accéléré par rapport au témoin. (premier groupe ci-dessus) (fig. 3 et 4).

2°) L'injection de Mégimide 6 à 35" après la dernière injection de Pentothal amène dans 3 cas sur 5 une augmentation de la ventilation-minute de 10 à 15 % supérieure à la Vm précédant immédiatement l'injection de Mégimide. Un 4ème cas sujet à respiration ample et à la limite du réveil n'a pas montré de réponse respiratoire: le 5ème cas n'est pas analysable

.../...

étant donné les mouvements spontanés périphériques ayant succédé immédiatement à l'injection de Mégimide qui ont troublé l'enregistrement.

3°) Le phénomène de grande inspiration périodique, constaté souvent chez l'enfant endormi quel que soit l'anesthésique, n'est influencé ni par la Mégimide, ni d'ailleurs par le Pentothal, comme le montre la partie supérieure de la fig. 2.

4°) Nous n'avons fait de réinjection de Mégimide que dans 2 cas; l'un des deux sujets en question a présenté des mouvements spontanés une minute après la réinjection.

COMMENTAIRE DES RESULTATS

1°) Nous avons cherché à éliminer plusieurs causes d'erreurs.

a) l'augmentation du taux de CO^2 dans le circuit était prévenue par la présence d'une cuve à chaux placée très près du masque ou de la sonde trachéale. Nous n'avons malheureusement pas pu pratiquer de carbométrie.

b) le simple fait d'introduire une aiguille dans la veine d'un sujet en anesthésie légère provoque, en dehors de toute injection médicamenteuse, une réponse respiratoire que nous avons éliminée en ne pratiquant l'injection qu'un certain temps après introduction de l'aiguille, qui était souvent laissée en place entre l'injection de Pentothal et l'injection de Mégimide.

c) la chute de la langue en arrière a rendu un de nos tracés inutilisable; il est évident que l'intubation trachéale, quand elle s'accompagne d'une fermeture étanche du circuit, constitue un procédé de choix; mais ce procédé favorise parfois le phénomène de toux qui lors du réveil semble apparaître plus tôt sous intubation que sous simple masque.

.../...

2°) Le fait que l'on ait une réponse respiratoire à l'injection de Mégimide alors que la Vm est revenue à 100 % (cas N° 2, fig.3) peut invoquer deux explications :

a) la dépression respiratoire provoquée par une injection de Pentothal serait la résultante de la dernière injection de Pentothal et des injections précédentes de Pentothal.

b) la Mégimide aurait une légère action analeptique respiratoire spécifique.

Le nombre et la nature des cas étudiés ne nous permet pas de choisir entre ces deux causes possibles, ces deux causes pouvant d'ailleurs être concourantes.

CONCLUSION

Dans la limite de notre travail nous pensons pouvoir conclure : la durée de la dépression respiratoire provoquée par une injection, IV de Pentothal semble bien être abrégée par l'injection, I/V de Mégimide.

ETUDE ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUE

Nous avons pratiqué quatre enregistrements E.E.G., sur malades endormis :

- 3 au Pentothal
- 1 au Nembutal

Notre premier enregistrement a été fait sur une malade endormie avec une dose de Pentothal de 1 ctg/kg pour une intervention de 15' et qui s'est réveillée instantanément après une injection post-opératoire de 125 mg. de Mégimide.

- le tracé (fig.5.) de la période pré-anesthésique avec pré-médication assez forte comporte au niveau de la région pariéto-occipital un α de 10 cycles-seconde, dont la réactivité à l'ouverture des yeux est normale. Il y a également des petites ondes rapides imputables vraisemblablement à la prémédication.

Stade chirurgical

Il comporte une association de rythmes très accélérés, 15 à 18 cycles-seconde, d'oscillations θ et quelques ondes plus lentes de la bande Δ toute trace α a évidemment disparu et le tracé a perdu toute individualité topographique.

4 à 5' après l'injection de Mégimide, on retrouve un tracé normalement pourvu en α , celui-ci oscillant à nouveau autour de 10 cycles-seconde. L'abondance des myogrammes pendant cette période empêche que l'on étudie de façon plus précise les différents rythmes, mais on peut voir néanmoins sur la région frontale droite quelques bouffées d'éléments pointus traduisant peut-être l'effet irritatif de la drogue injectée.

Notre second enregistrement (fig. 6.) n'a été pratiqué qu'à la fin de l'intervention :

- le tracé est composé par de très nombreuses fréquences variant autour de 15 cycles-seconde et des ondes de 10 à 12 cycles-sec.

.../..

L'injection de Mégimide fait apparaître assez rapidement les oscillations 10 à 11 cycles-seconde. Bien qu'ayant la périodicité de α ces oscillations ne peuvent être assimilées à ce rythme, car elles ont une répartition beaucoup plus large. Quoi qu'il en soit, la modification du tracé a été ici assez rapide alors que cliniquement nous n'avons observé qu'une récupération des réflexes mais pas de réveil complet, en particulier nous n'avons eu de réponse ni à nos ordres, ni aux questions que nous posons habituellement.

Notre troisième enregistrement n'a débuté également qu'à la fin de l'intervention (fig. 7).

- le tracé en fin d'intervention, immédiatement avant la Mégimide, est composé par des oscillations rapides toujours autour de 15 cycles-seconde et des rythmes de 12 cycles-seconde ainsi qu'une faible proportion d'ondes θ

L'injection de 150 mg. de Mégimide n'apporte pas de grandes modification: le réveil est surtout marqué sur ce tracé par la survenue de myogrammes, peut-être l'amplitude générale des rythmes est-elle moins élevée.

Notons que dans ce cas nous n'avons pas observé de réveil clinique.

Notre quatrième enregistrement (fig.8) effectué sur un malade endormi au Nembutal montre après une injection de 400 mmg. de nombreux rythmes rapides qu'on recueille habituellement après l'injection de barbituriques et qui ne sont pas observés si l'on donne le Nembutal chez l'adulte par voie buccale

Après une injection de 200 mmg. de Mégimide les rythmes rapides régressent mais il apparaît des anomalies comitiales.

Dans ce cas, il s'agit d'un comitial post-traumatique après une fracture du rocher: On peut penser à une activation des anomalies temporales gauches, mais la topographie est différente des anomalies observées normalement. Les temporales gauches sont frustes et immédiatement elles deviennent diffuses.

.../...

CONCLUSIONS

Nous avons essayé la Mégimide comme antidote des barbituriques sur plusieurs groupes de malades anesthésiés à l'aide de divers barbituriques d'usage courant.

Nous avons observé que des doses moyennes du produit amenaient le plus souvent un retour rapide, quelquefois spectaculaire, des réflexes, et même parfois de la conscience.

Nous n'avons jamais observé d'accidents ou d'incidents.

Un certain nombre de malades se sont révélés résistants au produit, mais peut être s'agissait-il de malades particulièrement sensibles aux barbituriques et dans les conditions où nous travaillions, nous n'avons pas jugé devoir pousser les doses de Mégimide.

Nous avons également fait une étude spirométrique qui semble montrer que l'injection de Mégimide diminue l'importance de la réponse respiratoire à l'injection préalable de Pentothal.

Nous avons enfin procédé à des enregistrements électroencéphalographiques de malades endormis aux barbituriques, mais notre expérience est pour l'instant trop limitée pour que nous puissions en tirer des conclusions.

B I B L I O G R A P H I E

(1) HAZARD .- Pharmacodynamie, Biochimie - MASSON, éditeur.

(2) GOODMAN et GILMAN.- Pharmacological Basis of Therapeutic
2ème édition 1955 - Mac MILLAN - éditeur.

(3) HAZARD.- Précis de Pharmacologie - MASSON, éditeur.

(4) SHULMAN SHAW, CASS et WHYTE
British Medical Journal - 21 Mai 1955

(5) HARRIS.- The Lancet - 22 Janvier 1955, page 131

(6) MERCIER.- Commission des Essais des Médicaments
13 Octobre 1955

Vu, le Doyen

Léon BINET

Vu, le Président de Thèse

Pierre MOULONGUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS

SARRAILH